



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Neuroonkologie – ASCO 2013: Erst- und Rezidivbehandlung von Glioblastomen – Ernüchterung durch negative Phase-III-Studien

Hundsberger, T ; Roth, P

Abstract: Auf dem ASCO 2013 wurden die Daten aus drei Phase-III-Studien präsentiert (CENTRIC, AVAglio, RTOG 0825), die alle keinen Überlebensvorteil durch die Gabe von Cilengitide oder Bevacizumab zusätzlich zu Radiotherapie und Chemotherapie mit Temozolomid in der Primärtherapie des Glioblastoms zeigen konnten.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-89552>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Hundsberger, T; Roth, P (2013). Neuroonkologie – ASCO 2013: Erst- und Rezidivbehandlung von Glioblastomen – Ernüchterung durch negative Phase-III-Studien. *Leading Opinions Neurologie Psychiatrie*:1-3.

Neuroonkologie – ASCO 2013: Erst- und Rezidivbehandlung von Glioblastomen – Ernüchterung durch negative Phase-III-Studien

Erstellt 26 Aug 2013 - 18:31

Auf dem ASCO 2013 wurden die Daten aus drei Phase-III-Studien präsentiert (CENTRIC, AVAglio, RTOG 0825), die alle keinen Überlebensvorteil durch die Gabe von Cilengitide oder Bevacizumab zusätzlich zu Radiotherapie und Chemotherapie mit Temozolomid in der Primärtherapie des Glioblastoms zeigen konnten.

Mit der kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid wurde im Jahr 2005 ein neuer Therapiestandard für die Erstlinientherapie des Glioblastoms etabliert.[1, 2] Zudem wurde die prognostische und die prädiktive Bedeutung der Methylierung der Promotorregion des Methylguanin-Methyltransferase(MGMT)-Gens belegt.[3, 4] Nachfolgend konzentrierten sich die Studienaktivitäten beim Glioblastom vorwiegend auf den Einsatz von molekularen, zielgerichteten Therapien, um die nach wie vor sehr schlechte Prognose dieser Erkrankung zu verbessern.

Neben der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke, insbesondere in nicht Kontrastmittel-aufnehmenden Tumorarealen, stellen die hepatischen Interaktionen mit Enzym-induzierenden Antikonvulsiva und die pharmakokinetischen Interaktionen mit Steroiden eine besondere Herausforderung bei der medikamentösen Behandlung von Hirntumoren dar.

Antiangiogenetische Therapiestrategien wurden bei dem sehr gefässreichen Glioblastom besonders intensiv verfolgt. Hierbei sind die klinischen Erfahrungen mit dem monoklonalen VEGF-A-Antikörper Bevacizumab am weitesten fortgeschritten. Aufgrund einer hohen Rate an progressionsfreiem Überleben (PFS) wurde Bevacizumab in den USA und u.a. auch in der Schweiz für die Zweitlinientherapie des Glioblastoms zugelassen.[5] Aufgrund vielversprechender Ergebnisse in der Rezidivbehandlung kamen den Resultaten der Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie des Glioblastoms mit Bevacizumab und dem konkurrierenden Integrininhibitor Cilengitid besondere Bedeutung zu. Ein weiterer Fokus der klinischen Studienaktivität zielte auf die Optimierung der Rezidivtherapie mit und ohne Bevacizumab ab.

Erstlinienbehandlung des Glioblastoms

AVAglio-Studie

Diese europäisch dominierte weltweite Phase-III-Studie untersuchte den Stellenwert einer Bevacizumab-Therapie (10mg/kg q 14 Tage während der Bestrahlung und alle 21 Tage nach Abschluss der Bestrahlung) zusätzlich zur Standardtherapie bestehend aus einer Radiochemotherapie mit konkomitierender Temozolomid-Gabe (60Gy à 30 Fraktionen; 75mg/m² tgl.) und nachfolgend sechs adjuvanten Zyklen Temozolomid (150–200mg/m², Tag 1–5 q 28) an insgesamt 920 Patienten (Abb. 1). Als kombinierter primärer Endpunkt wurden das mediane PFS und das Gesamtüberleben (OS) gewählt.

Erste Ergebnisse wurden bereits im Herbst 2012 anlässlich des Meetings der Society for Neuro-Oncology (SNO) in Washington, USA, vorgestellt. Es zeigte sich eine Verlängerung des medianen PFS um 4,4 Monate im Bevacizumab-Arm gegenüber der Standardtherapie. Als besonders positives Resultat wurde der deutlich geringere Steroidbedarf im Bevacizumab-Arm hervorgehoben. Entgegen den Erwartungen vieler Neuroonkologen konnte allerdings in der Subgruppenanalyse kein unterschiedliches Ansprechen bezüglich molekularer Marker (MGMT-Status) oder schlechter Prognosefaktoren (Alter, Performance-Status oder Ausmass der Tumorresektion) aufgezeigt werden. Aktuell wurden am ASCO 2013 die Überlebensdaten präsentiert, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Standardtherapie und der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab zeigten (16,7 vs. 16,8 Monate).

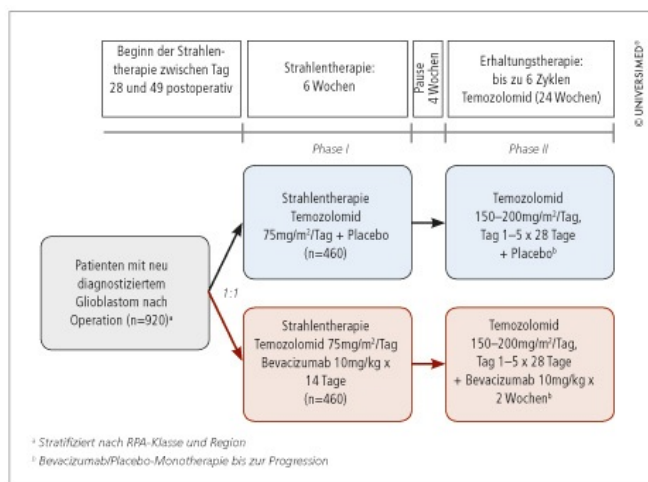


Abb. 1: AVAglio-Studiendesign

RTOG-0825-Studie

Die Phase-III-Studie RTOG 0825 ist das US-amerikanische Pendant zur AVAglio-Studie. Im Unterschied zu dieser wurde die Bevacizumab-Therapie erst drei Wochen nach Beginn der Strahlentherapie initiiert, zudem war die Studienpopulation kleiner (n=637). Auch hier wurde ein kombinierter primärer Endpunkt aus PFS und OS gewählt. Obwohl das PFS im Bevacizumab-Arm ebenfalls länger war, wurde die statistisch erwartete Verlängerung des PFS nicht erreicht. Wie auch in der AVAglio-Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in Bezug auf das Gesamtüberleben. An prominenter Stelle in der Plenary Session von Dr. med. Mark Gilbert, dem Studienleiter, vorgetragen, soll das negative Ergebnis der RTOG-0825-Studie dem in den USA verbreiteten „Off-Label-Einsatz“ von Bevacizumab bereits in der Erstlinienbehandlung des Glioblastoms Einhalt gebieten.

Darüber hinaus scheiterte das Ziel, anhand einer molekularen Signatur ein gutes Ansprechen auf eine antiangiogenetische Therapie mit Bevacizumab vorherzusagen. Einer eingehenden Analyse bedürfen die vorläufigen Ergebnisse über die Verschlechterung der Neurokognition im Bevacizumab-Arm im Vergleich zur widersprüchlichen Verbesserung der Lebensqualität unter der gleichen Therapie in der AVAglio-Studie. In dieser Hinsicht kommt den Ergebnissen der Schweizer ARTE(Avastin and RadioTherapy in the Elderly)-Studie eine besondere Bedeutung zu. In dieser werden Patienten im Alter von über 65 Jahren behandelt, die als Erstlinienbehandlung des Glioblastoms eine Bestrahlung kombiniert mit Bevacizumab erhalten.

CENTRIC-Studie

Diese weltweite randomisierte Phase-III-Studie verglich die Radiochemotherapie mit Temozolomid (Standardtherapie) mit der Standardtherapie ergänzt durch die zusätzliche Gabe des av-3- und av-5-Integrin-Inhibitors Cilengitide. Dieses zyklische Peptid muss intravenös zweimal pro Woche appliziert werden. Als Besonderheit der Studie wurden nur Glioblastompatienten mit einem methylierten MGMT-Promotor eingeschlossen, da vorausgegangene Phase-II-Studien bei dieser prognostisch günstigen Subpopulation ein besonders gutes Ansprechen auf eine Behandlung mit Cilengitide suggeriert hatten.[6]

Diese grosse Studie mit 545 Patienten zeigte, dass eine Studienrekrutierung von Glioblastompatienten mit zentraler MGMT-Testung möglich ist. Das mediane Gesamtüberleben war im Vergleich zu bisherigen Glioblastomstudien in beiden Armen sehr lang, was an der Auswahl der prognostisch günstigen Patienten mit methyliertem MGMT-Promotor liegt. Allerdings führte die zusätzliche Behandlung mit Cilengitid zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens (primärer Studienendpunkt; medianes OS in beiden Behandlungsarmen: 26,3 Monate). Somit erwies sich auch diese Phase-III-Studie zur Erstlinienbehandlung des Glioblastoms als negativ. Es muss somit davon ausgegangen werden, dass die kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid auch in den nächsten Jahren der therapeutische Goldstandard bleiben wird.

Rezidivbehandlung des Glioblastoms

BELOB-Studie

Für Patienten mit Glioblastomrezidiv ist weiterhin keine Standardtherapie definiert.[7] Während in der Schweiz und in den USA seit einigen Jahren eine Zulassung für Bevacizumab besteht, hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) keine entsprechende Zulassung erteilt. Im Rahmen der niederländischen BELOB-Studie wurden 153 Patienten mit einem ersten Glioblastomrezidiv nach Standardtherapie entweder mit einer Bevacizumab-Monotherapie, einer Lomustin-Monotherapie oder einer Kombination aus beiden Substanzen behandelt. Im Kombinationsarm musste die ursprünglich eingesetzte Lomustin-Dosis von 110mg/m² Körperoberfläche aufgrund erheblicher hämatologischer Toxizität auf 90mg/m² Körperoberfläche reduziert werden.

Sechs Monate nach Therapiebeginn waren 41% der Patienten, die die Kombinationsbehandlung erhielten, aber nur 18% im Bevacizumab-Arm und 11% im Lomustin-Arm ohne Tumorprogress. Vor diesem Hintergrund ist geplant, die aktuell in der Phase der Rekrutierung befindliche EORTC-26101-Studie, die in einem ähnlichen Design die Sequenz von Lomustin und Bevacizumab bei Patienten mit rezidiviertem Glioblastom untersuchen wird, zu einer Phase-III-Studie zu erweitern. Im Rahmen eines Studien-Amendments soll die Zahl der Patienten im Lomustin-plus-Bevacizumab-Arm und die der Patienten im Lomustin-Monotherapie-Arm erhöht werden, um die Studie für einen Vergleich dieser beiden Behandlungsarme ausreichend zu poweren.

Ausblick

Die aktuell vorliegenden Phase-III-Studien zur Behandlung des Glioblastoms haben die Erwartungen nicht erfüllt. Die RTOG-0825- und die CENTRIC-Studie waren negativ, die AVAglio-Studie konnte nur eine Verbesserung des PFS, nicht aber des Gesamtüberlebens belegen.

Es bleibt abzuwarten, wie die Zulassungsbehörden auf die Ergebnisse von Bevacizumab im Rahmen der Erstbehandlung des Glioblastoms reagieren werden. Somit konzentrieren sich die Bemühungen zunächst auf die Rezidivtherapie des Glioblastoms mit und ohne Bevacizumab (EORTC 26101).

Erfreulich ist, dass die internationale Gemeinschaft der Neuroonkologen durch eine intensive transkontinentale Zusammenarbeit in der Lage ist, auch für so seltene Tumorentitäten wie dem Glioblastom Studien mit mehreren Hundert Patienten zu planen und durchzuführen. Ferner ist positiv festzuhalten, dass sich durch den besonderen Stellenwert des MGMT-Methylierungsstatus zukünftig individuelle Therapiekonzepte durchsetzen werden.

Literatur:

[1] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996

[2] Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459-466

[3] Wick W, Platten M, Meisner C et al: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(7): 707-15

[4] Malmström A, Grønberg BH, Marosi C et al: Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 916-926

[5] Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733-4740

[6] Stupp R, Hegi ME, Neyns B et al: Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2712-2718

[7] Weller M, Cloughesy T, Perry JR et al: Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma—are we there yet? *Neuro Oncol* 2013; 15: 4-27



T. Hundsberger

P. Roth

Autoren:

OAmbF Dr. med. Thomas Hundsberger
Klinik für Neurologie und Fachbereich Hämatologie/Onkologie
Kantonsspital St. Gallen

OA Dr. med. Patrick Roth
Klinik für Neurologie
UniversitätsSpital Zürich

Quellen-URL: <http://neurologie-psychiatrie.universimed.com/artikel/neuroonkologie-%E2%80%93-asco-2013-erst-und-rezidivbehandlung-von-glioblasto>